

UNIVERSITÉ DE PARIS
Faculté de Médecine

Année 1961

THÈSE 154
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

FONTAINE Michelle, Jeanne, Germaine
née VILLION

Interne des Hôpitaux de Caen
née le 5 Novembre 1932 à Bayeux (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le

1961

**A propos d'un cas de syndrome de Turner
avec anomalie de la fonction thyroïdienne**

Président de Thèse : M. le Professeur Julien MARIE

1961

UNIVERSITÉ DE PARIS
Faculté de Médecine

Année 1961

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

FONTAINE Michelle, Jeanne, Germaine
née VILLION

Interne des Hôpitaux de Caen
née le 5 Novembre 1932 à Bayeux (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le

1961

**A propos d'un cas de syndrome de Turner
avec anomalie de la fonction thyroïdienne**

Président de Thèse : M. le Professeur Julien MARIE



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN

Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESSEUR.

Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
» » (Prof. à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof. à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
	N.
Cliniques chirurgicales	PATEL (J.)
	CORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
	BOUCICAUT
	BROUSSAIS
Cliniques médicales	SOULIÉ (P.)
	COCHIN
	BROUET (G.)
	HÔTEL-DIEU
	BARIÉTY (M.)
	PITIÉ
	DREYFUS (G.)
	ST-ANTOINE
	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DEROT (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	DAVID (M.)
	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	BAUDELLOCQUE
	Foch (Suresnes)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	MERGER (R.)
Clinique ophthalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
	RENARD (G.)

<i>Clinique oto-rhino-laryngologique</i> (Lariboisière)	AUBRY (M.)
<i>Clinique de pédiatrie et de puériculture</i> (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
<i>Clinique de pédiatrie Sociale</i> (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
<i>Clinique de pneumo-phthisiologie</i> (Laënnec)	BERNARD (E.)
<i>Clinique psychiatrique infantile</i> (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
<i>Clinique de rhumatologie médicale et sociale</i> (Cochin)	COSTE (F.)
<i>Clinique stomatologique</i> (Pitié)	DECHAUME (M.)
<i>Clinique thérapeutique chirurgicale</i> (Vaugirard)	N.
<i>Clinique thérapeutique médicale</i> (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
<i>Clinique urologique</i> (Cochin)	N.
<i>Embryologie</i>	GIROUD (A.)
» (Prof. à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
<i>Histoire de la médecine et de la chirurgie</i> (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
<i>Histologie</i>	VERNE (J.)
<i>Hygiène et clinique de la première enfance</i> (Trousseau)	TURPIN (R.)
<i>Hygiène et médecine préventive</i>	JOANNON (P.)
» (Prof. à titre personnel)	DEPARIS (M.)
<i>Médecine du Travail</i>	DESOILLE (H.)
<i>Médecine légale</i>	PIÉDELIEVRE (R.)
<i>Microbiologie</i> (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
<i>Parasitologie</i>	GALLIARD (H.)
» (Prof. à titre personnel)	BRUMPT (L.C.)
<i>Pathologie chirurgicale</i>	COUVELAIRE (R.)
» (Prof. à titre personnel)	LAURENCE (G.)
<i>Pathologie exotique</i>	LAVIER (G.)
<i>Pathologie expérimentale et comparée</i>	MERKLEN (F.-P.)
<i>Pathologie médicale</i>	MILLIEZ (P.)
<i>Pathologie respiratoire</i>	TURIAF (F.)
<i>Pathologie et thérapeutique générales</i>	BOUDIN (G.)
<i>Pharmacologie</i>	CHEYMOL (J.)
» (Prof. à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
<i>Physiologie</i>	BINET (L.)
» (Prof. à titre personnel)	BARGETON (D.)
» (Prof. à titre personnel)	PARROT (J.)
<i>Physiologie et pathologie obstétricale</i>	LEPAGE (F.)
<i>Physique médicale</i>	DOGNON (A.)
» (Prof. à titre personnel)	DJOURNO (A.)
<i>Radiologie médicale</i>	DESGREZ (H.)
<i>Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale</i>	LÉGER (L.)
<i>Thérapeutique</i>	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
<i>Anatomie</i>	CABROL (C.), COUINAUD (C.), OLIVIER (G.).
<i>Anatomie pathologique</i>	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.), pr. s. ch., BUSSER (F.), GOUYGOU (Ch.), ORCEL (L.), PAILLAS (J.).
<i>Anesthésiologie</i>	VOURC'H (G.).
<i>Bactériologie</i>	BARBIER (P.), CHRISTOL (D.), TOURNIER (P.).
<i>Biochimie médicale</i>	DESGREZ (P.), pr. s. ch., POLONOSKI (J.), m. conf.
<i>Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports</i>	PLAS (F.).
<i>Carcinologie</i>	DENOIX (P.), MATHE (G.).
<i>Dermato-Syphiligraphie</i>	DUPERRAT (B.).
<i>Electro-Radiologie</i>	LEDOUX-LEBARD (G.).
<i>Hématologie</i>	BILSKI-PASQUIER (G.), DAUSSET (J.).
<i>Histologie</i>	COUJARD (R.) pr. s. ch., MAROIS (M.), RACADOT (J.).
<i>Hydrologie</i>	CORNET (A.).
<i>Hygiène</i>	BOYER (J.), pr. s. ch., CORRE-HURST (Mme L.).
<i>Maladies infectieuses</i>	BASTIN (R.), DUPONT (V.).
<i>Médecine légale</i>	DÉROBERT (L.), pr. s. ch., HADENGUE (A.), FOURNIER (E.), GUENIOT (M.).
<i>Médecine du travail</i>	ALBAHARY (C.).
<i>Neurologie</i>	LHERMITTE (F.).
<i>Obstétrique</i>	GRANJON (A.), HERVET (E.), LE LORIER (G.), MORIN (P.), MUSSET (R.), ROBEY (M.), THOYER-ROZAT (J.).
<i>Ophthalmologie</i>	BRÉGEAT (P.), SARAUX (H.).

Orthopédie	JUDET (R.), RAMADIER (J.).
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.).
Parasitologie	CHABAUD (A.).
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.), BINET (J.-P.), CAUCHOIX (J.), CHATELIN (C.-L.), DUBOST (Ch.), DUBOST (Cl.), FAUREL (J.), FLABEAU (F.), GERMAIN (A.), LOYGUE (J.), MERCADIER, PERROTIN (J.), ROBERT (H.), THOMERET (G.).
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.).
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.), HARTMANN (L.), LEPER J., MAURICE (J.), RICHEL (G.).
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.), BOUR (H.), BOUVIER (J.), BOUVRAIN (Y.), BRICAIRE (H.), BRISSAUD (H.), BROCARD (H.), BUGE (A.), CASTAIGNE (P.), m. conf., CATINAT (J.), CONTAMIN (F.), COURY (C.), FREZAL (J.), HOUSSET (E.), LAROCHE (Cl.), LESOBRE (R.), MACREZ (C.), NICK (J.), PÉQUI- GNOT (H.), pr. s. ch., ROYER (P.), WOLFROMM (R.). JOSEPH (R.), MANDE (R.), MOZZICONACCI (P.), POLONOVSKI (C.), ROSSIER (A.).
Pédiatrie-Puériculture	BOISSIER (J.), LÉCHAT (P.).
Pharmacologie	DEJOURS (P.).
Physiologie	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch., KELLERSHOHN.
Physique médicale	KREIS (B.).
Pneumo phtisiologie	PICHOT (P.).
Psychiatrie	DUCHÉ (D.).
Psychiatrie infantile	DELBARRE (F.).
Rhumatologie	CERNÉA (P.), CHAPUT (Mme A.), m.c. agr., GREL- LET (M.).
Stomatologie	CHASSAGNE (P.), LAMOTTE (M.).
Thérapeutique	QUENU (L.).
Urologie	

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

Anatomie	DEBEYRE.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.), AMELINE (A.), pr. s. ch., HUGUIER (J.), OLIVIER (C.), PADOVANI (P.), POILLEUX (F.), ROUX (M.), VERNE (J.-M.).
Clinique médicale	DOMART (A.), PERRAULT (M.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (S.).
Clinique obstétricale	GRASSET (J.), MAYER (M.), RAVINA (J.).
Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.), OFFRET (G.).
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.).
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.).
Clinique psychiatrique	BARUK (H.).
Clinique urologique	KUSS (R.).
Médecine légale	GAULTIER.

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.), pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.).

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.).
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.).
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.).
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.).
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Cette Thèse est dédiée :

A mon Père

A ma Mère

en infinie reconnaissance



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A mon Mari

A ma Famille

A tous mes Amis

A Monsieur le Professeur Julien MARIE

Officier de la Légion d'Honneur

Professeur de pédiatrie sociale

Médecin de l'hôpital des Enfants malades

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé ROYER

En témoignage de reconnaissance pour sa bienveillance à notre égard et ses précieux conseils.

Au Docteur M.Th. VALLA

qui m'a conseillée aimablement dans la rédaction de cette thèse,
je tiens à exprimer toute ma reconnaissance.

A nos Maîtres de l'Internat de Caen

En témoignage de notre gratitude et de notre respectueux attachement

INTRODUCTION

Depuis qu'en 1938, Turner a fait la synthèse des différents éléments du syndrome qui porte maintenant son nom et s'inscrit actuellement dans le cadre plus vaste des dysgénésies gonadiques, les observations se multiplient et on ajoute sans cesse aux dystrophies du syndrome de Turner. Mais ce n'est que récemment, au cours de ces trois dernières années, que les travaux des généticiens viennent ajouter à la lumière apportée par les embryologistes sur la pathogénie de cette affection.

A la faveur de ces notions récentes, nous nous sommes particulièrement intéressés au cas d'une malade présentant un syndrome de Turner, chez laquelle un examen systématique très complet a pu être fait et nous a fait découvrir quelques anomalies assez peu communes.

A l'occasion de cette observation, notre propos sera, après un bref rappel historique, de revoir le syndrome de Turner et ses différents tableaux cliniques, de rappeler l'interprétation que l'on peut en faire d'après les connaissances embryologiques et génétiques actuelles, de revoir les problèmes diagnostiques qu'il pose et ce que l'on peut attendre de la thérapeutique de cette affection.

PLAN

OBSERVATION	17
RAPPEL HISTORIQUE	29
étape clinique	29
étape endocrinologique	29
étape embryologique et génétique	29
FORMES CLINIQUES.	31
Forme typique complète du syndrome de TURNER	31
Formes particulières de dysgénésies gonadiques.	33
Le syndrome de BONNEVIE ULLRICH	34
Comment notre malade s'inscrit dans le cadre des faits connus	34
Faits nouveaux mis en évidence	35
PHYSIOPATHOGÉNIE	37
1) de la dysgénésie gonadique	37
A. Embryologie de la gonade. Phénotype. Génotype	37
B. Chromatine nucléaire	39
C. Étude directe des chromosomes. Caryotype	40
D. Élément biologique.	42
II) de la petite taille.	42
III) des malformations	43
DIAGNOSTIC	45
1) Positif	45
2) Différentiel.	46
3) Examens essentiels du diagnostic.	46
TRAITEMENT	47
1) Préventif	47
2) Traitement proprement dit	47
— chirurgical	47
— hormonal substitutif.	47
— conduite du traitement.	47
— résultats	48
3) Traitement institué chez notre malade et résultat obtenu	48
CONCLUSIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	55

OBSERVATION

Mlle M... Yolande est née le 6 mai 1936.

C'est la troisième enfant (3^e grossesse) d'une famille de neuf enfants. Au cours du troisième mois de la grossesse, l'apparition chez la mère d'une albuminurie avec œdème a nécessité un long repos au lit et l'observation d'un régime.

L'accouchement a eu lieu à terme, après un travail de cinq heures par présentation du sommet (Maternité du Havre). La délivrance a été normale.

La mère ne se souvient pas s'il y a eu réanimation ; mais elle affirme que pendant un mois, l'enfant était toute bleue. Elle n'a pas remarqué à ce moment d'œdème du dos des pieds ou des mains. Le poids et la taille à la naissance n'ont malheureusement pu être retrouvés.

Dès l'âge de 5 ou 6 mois, l'enfant ne semble pas normale. Elle a subi de nombreuses hospitalisations pour :

Insuffisance pondérale.

Épisodes infectieux : broncho-pneumonie,
conjonctivites,
diphthérie.

Elle a reçu le vaccin D.T.T., n'a pas eu le B.C.G.

Elle a marché vers deux ans et demi.

A huit ans la mère signale une crise de cyanose avec bave et convulsions, sans autres précisions possibles. Elle a toujours eu une vue faible (sans jamais avoir consulté) et un gros retard scolaire, mais elle sait lire et écrire. Son caractère est dans l'ensemble agréable, avec cependant quelques épisodes de grande nervosité.

A l'âge de quatorze ans, elle consulte pour la première fois devant l'absence d'apparition de signes pubertaires : la patience lui est conseillée.

Six mois plus tard, elle reçoit un traitement que nous n'avons pu faire préciser, à la suite duquel les seins se sont beaucoup développés pendant quelques mois.

Par la suite, chaque année, elle consulte des médecins différents sans succès thérapeutique.

Appendicectomie en janvier 1954.

Ce n'est qu'en mars 1954, à l'âge de 18 ans, qu'une première hospitalisation à Caen pour son aménorrhée est conseillée.

A cette date on notait :

- un nanisme (non chiffré),
- une déformation thoracique,
- l'absence de pilosité pubienne et axillaire,
- le développement peu important des seins,
- les troubles circulatoires des membres inférieurs,
- la tension artérielle à 12/7, le cœur normal.

La malade se plaignait en outre :

- d'une acuité visuelle faible,
- de céphalées frontales et rétro-orbitaires,
- d'une douleur au niveau de la 6^e vertèbre cervicale.

Les examens montraient :

- numération globulaire et formule sanguine normales, sauf le taux de polynucléaires éosinophiles à 7,5 %,
- métabolisme de base normal (+ 5 %),
- 17 céstéroïdes : 9,10 mg par 24 heures,
- absence de sucre et d'albumine dans les urines,
- examen cytot bactériologique des urines normal,
- urographie intra-veineuse : légère distension pyélocalicielle droite,
- examen ophtalmologique :

- évaluait une très faible acuité visuelle de 2,10 pour l'œil droit et 3/10 pour l'œil gauche,
- au fond d'œil des papilles un peu grises à bords estompés sans dilatations veineuses,
- le champ visuel semblait normal ;

-- les radiographies montraient :

- au niveau du crâne une selle turcique un peu ballonnée et une lacune de 3 mm environ se projetant dans la région temporale droite,
- sur les vertèbres cervicales une lacune ronde, comme à l'emporte-pièce, située sur le corps de l'axis.

La malade quittait l'Hôpital sans traitement.

De 1954 à 1959, aucun signe nouveau n'apparaît, l'aménorrhée persiste.

En fin 1959. la malade alors âgée de 24 ans, devient plus irritable, se plaint de céphalées, de nausées et de vomissements qui tenant l'avant-scène du tableau clinique vont motiver l'hospitalisation dans le service de gastroentérologie du Docteur Jacques L'Hirondel, le 10 décembre 1959, et son séjour se prolongera jusqu'au 12 février 1960.

A l'examen clinique notre attention est retenue par trois ordres de faits :

1) *La petite taille* : 1,38 m avec poids de 44 kg ; mensurations effectuées :

segment inférieur : 0,65 m,
segment supérieur : 0,73 m,
rapport S/I = 1,12, donc nettement infantile,
périmètre crânien : 54 cm,
envergure : 1,47 m,
diamètre bi-huméral : 31 cm,
diamètre bi-crête iliaque : 25 cm,
le rapport des deux diamètres : 1,24.
Il existe une obésité légère à disposition rhizomélisque.
Le faciès aplati est assez infantile.

2) *L'absence de signes pubertaires :*

- les régions mammaires sont légèrement gonflées, mais la palpation ne révèle que du tissu adipeux sans nodules glandulaires ;
- les aréoles ne sont pas pigmentées,
- il existe une pilosité pubienne minime faite de quelques poils sans duvet, et l'absence quasi totale de la pilosité axillaire qui n'est faite que de trois ou quatre poils sur le bord antérieur des aisselles ;
- les cheveux et les sourcils sont abondants, gros et de couleur blonde ;
- les organes génitaux externes sont de disposition féminine mais d'allure infantile : la vulve est petite à orientation antérieure, les petites lèvres sont hypoplasiques, le clitoris et les grandes lèvres semblent normaux ; l'exploration du vagin le montre très court et très étroit.

3) *L'existence de malformations groupant :*

- un cubitus valgus bilatéral important ;
- une importante saillie sternale médiane avec thorax très arrondi et bombé dans sa partie supérieure ; cet aspect est accentué par un certain degré d'enfoncement costal inférieur ; il n'y a pas d'aspect de « bouclier » vrai ;
- un rétrognatisme avec palais creux ;
- une syndactylie des 3^e et 2^e orteils ;
- des troubles circulatoires très importants des avant-bras ainsi que des jambes et des pieds, faits d'une érythrocyanose très marquée (surtout aux pieds) avec infiltration dure des tissus sous-cutanés ;
- de nombreux nævus pigmentaires disséminés sur le tronc et les membres.

Le reste de l'examen nous apprend que :

- les systèmes pulmonaire, digestif et neurologique sont normaux ;
- l'auscultation cardiaque est normale, la tension artérielle est de 13/7 ;
- les battements des fémorales sont bien perçus ;
- le tracé électrocardiographique révèle une surcharge ventriculaire gauche avec ischémie sous-épicaudique latérale, sans aucune traduction clinique ;

— une nouvelle urographie intraveineuse retrouve une dilatation pyélocalicielle modérée.

Les radiographies du squelette montrent :

— la présence de tous les points d'ossification mais l'absence de soudure des cartilages de conjugaison des os longs ; la persistance des épiphyses des deux os iliaques ;

— au niveau des 7^e, 8^e, 9^e vertèbres dorsales, la radiographie montre une raréfaction du tissu spongieux avec de larges travées verticales renforcées permettant d'affirmer l'existence d'un hémangiome de ces trois vertèbres ;

— nous avons signalé qu'on retrouvait la lacune temporale droite sur les radiographies du crâne ainsi que la lacune du corps de l'axis ;

— les altérations radiologiques du condyle interne du tibia décrites par Kosowicz n'ont pas été recherchées ;

— il n'existe pas d'anomalies dentaires.

La malade présente une débilité mentale certaine, mais le coefficient intellectuel n'a pas été chiffré, et cependant, nous l'avons déjà noté, la malade sait lire et écrire.

Les examens complémentaires sont alors dirigés dans un double but :

1) *Éliminer un processus tumoral intra-crânien*, comme pouvaient le faire suspecter les céphalées, les vomissements, les troubles visuels, qui, nous le rappelons, avaient motivé l'hospitalisation.

L'examen ophtalmologique nous montre :

— une acuité visuelle faible de 4/10 pour l'œil droit et gauche ;

— des reflexes pupillaires normaux et égaux ;

— un nystagmus de fixation allant de pair avec l'amblyopie congénitale partielle ; un nystagmus dans le regard latéral plus marqué vers la gauche ;

— un champ visuel très difficile à explorer en raison de la mauvaise coopération de la malade, et que l'on considère finalement comme normal ;

— une chorioretine normale ;

— au fond d'œil, les papilles sont légèrement troubles plus à gauche qu'à droite, mais les vaisseaux sont normaux (il n'y a pas de modifications par rapport à l'examen de 1954).

— La radiographie du crâne :

— révèle une selle turcique un peu large, identique à l'aspect de 1954.

— L'électroencéphalogramme est normal ainsi que l'encéphalographie gazeuse et l'étude du liquide céphalo-rachidien : 3 éléments ; 0,24 g d'albumine.

2) *Tenter de confirmer le diagnostic de syndrome de Turner que nous avons évoqué sur :*

- la petite taille de la malade et sa morphologie infantile ;
- l'aménorrhée primaire et l'absence de signes sexuels secondaires ;
- l'existence de malformations associées.

par les examens suivants :

— l'étude du petit bassin est faite par exploration laparoscopique (Docteur A. Valla) et révèle un petit utérus dont le fond semble à peine gros comme le bout du petit doigt, se prolongeant latéralement par des bandelettes d'allure fibreuse, blanchâtres, légèrement rosées et à peine renflées à leur tiers externe par 2 petites formations ovoïdes évoquant des ovaires très hypoplasés ;

— le frottis vaginal est de type atrophique ;

— l'étude de la chromatine sexuelle nucléaire explorée sur biopsie cutanée et frottis buccal se révèle positive comme on le voit habituellement dans le sexe féminin ;

— les dosages hormonaux nous donnent les résultats suivants :

— G.B.S. 13 : 10,5 mg/24 heures ;

— prégnandiol : néant ;

— phénolstéroïdes : 6 mg/24 heures ;

— 17 cétostéroïdes : 7,44/24 heures ;

10,38 mg après A C T H ;

— 17 hydroxystéroïdes : 0,4 mg ;

et surtout :

— les F.S.H. sont élevés, compris entre 50 et 100 unités souris.

— les autres dosages systématiques sont normaux :

— glycémie : 1 g ;

— urée : 0,24 g ;

— phosphore : 48 mg.

— mais le cholestérol total dosé par la méthode de Zlatkis, Zak et Boyle (normale 2-3 g) est à 3,60 g/l et à 4,32 g ;

— cholestérol estérifié : 2,08 g.

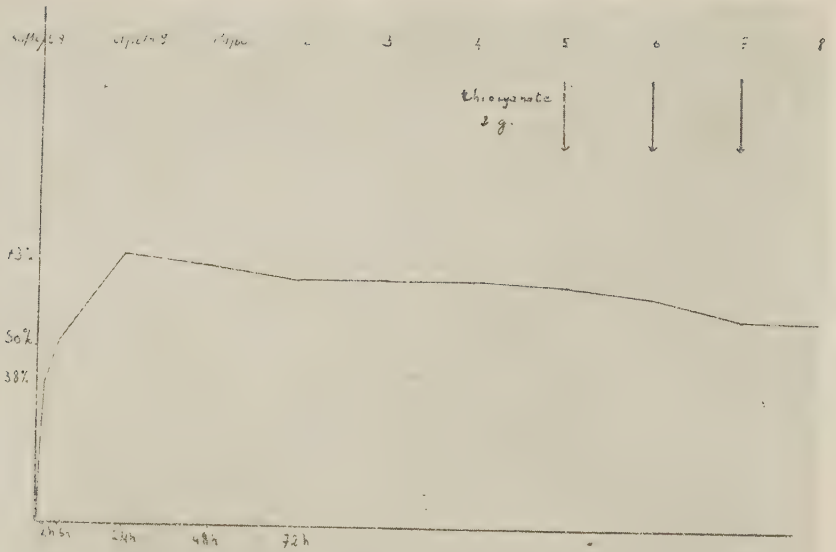
Ce chiffre nous semblant un peu au-dessus de la normale attire notre attention sur la thyroïde et nous fait :

— demander un métabolisme de base qui est normal (+ 16 %), vérifié sous nembutal (+ 5 %) ;

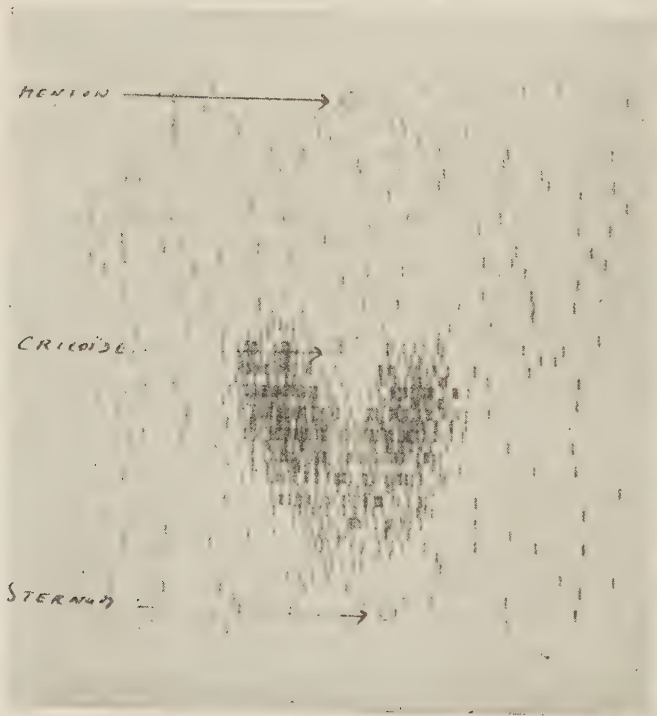
— rechercher des signes cliniques de myxœdème : il n'en existe aucun ;

on ne trouve pas de signes fonctionnels, la malade n'accuse ni frilosité, ni constipation, ni anorexie ;

son faciès n'est pas évocateur de myxœdème ;



Epreuve à l'iode 131 suivie d'un test au thiocyanate



Scintigramme

la palpation soigneuse du corps thyroïde ne permet de noter qu'une augmentation très discrète et discutable du corps thyroïde ;

Rappelons toutefois l'absence de soudure des cartilages de conjugaison des os longs, mais la présence de tous les points d'ossification que nous avons déjà notés.

Le cholestérol vérifié ultérieurement par la méthode de Traverne se révélera être à un taux de 1,70 g.

Mais entre temps nous avons poursuivi nos investigations thyroïdiennes par :

— une épreuve de fixation d'iode 131 (Docteur Fernandez) :

- fixation thyroïdienne : 2^e heure 38 %, 6^e heure 50 %, 24^e heure 73 %, 48^e heure 67 %, 62^e heure 66 % ;
- avec test au thiocyanate : après administration de 2 g par jour de thiocyanate pendant trois jours, la chute de la radioactivité thyroïdienne n'est que de 10 % ;
- test à l'iode 131 après 10 jours de triiodothyronine à raison de 75 gamma par jour = 2^e heure 20 %, 6^e heure 23 %, 24^e heure 31 %.

Cette anomalie fonctionnelle de la thyroïde faite d'une hyper-fixation d'iode 131, durable dans le temps, non influencée par le thiocyanate, et sans traduction clinique manifeste, s'avèrait à notre connaissance tout à fait inattendue dans le cadre du syndrome de Turner. C'est pourquoi nous sollicitons l'avis du Professeur Agrégé Royer.

A l'Hôpital des Enfants Malades (Paris), d'une part, à l'hôpital d'Orsay d'autre part, confirmation nous est donnée de nos premières constatations :

— un nouveau test à l'iode 131 (Dr Comar) montre une courbe en plateau strictement identique à la première à maximum de 65 % à la 24^e heure et se maintenant en plateau jusqu'au 6^e jour (63 %).

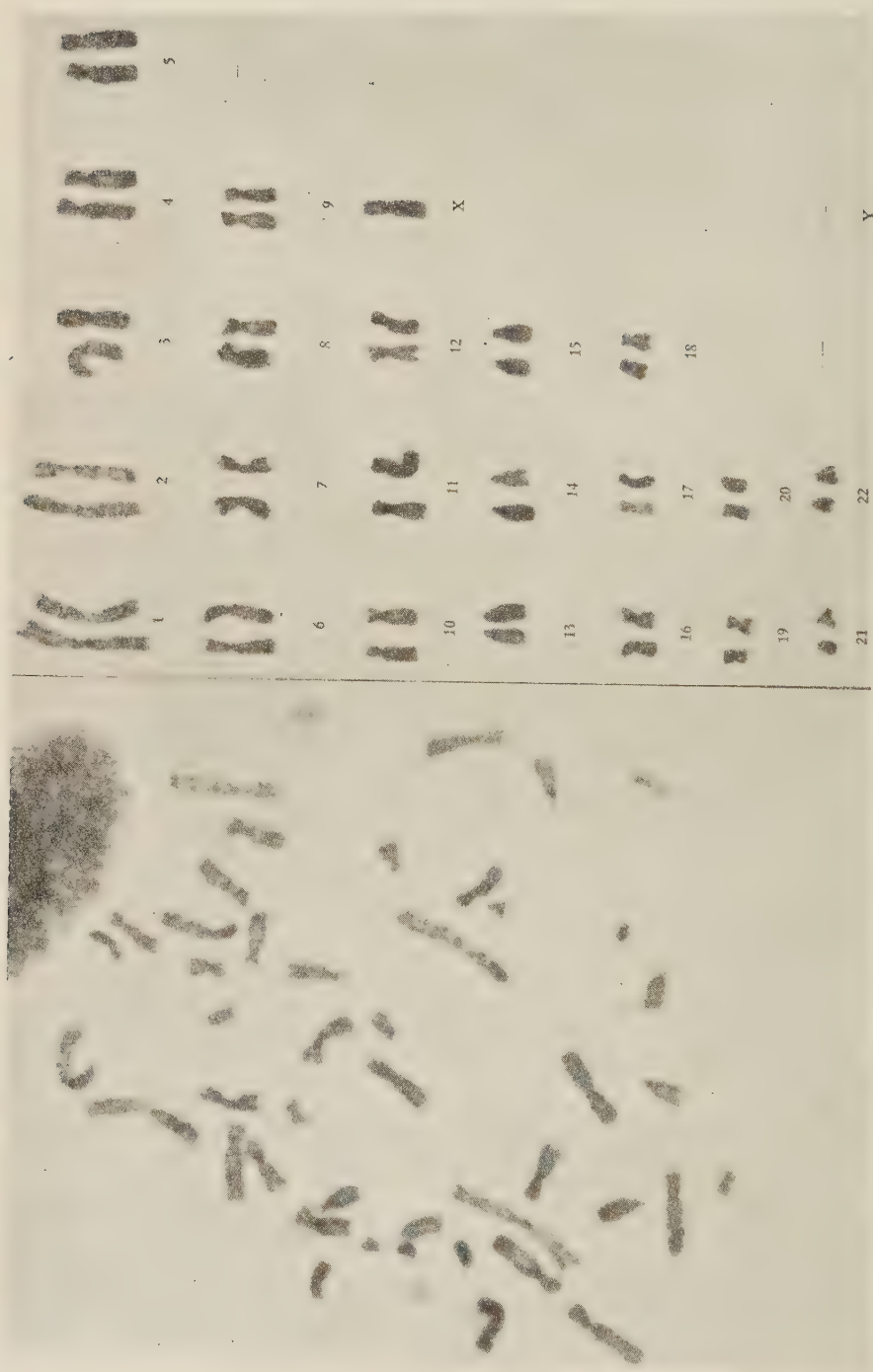
Cette investigation est complétée par :

- la mesure du P.B.I. : 0,16 % ;
- le dosage de l'iode plasmatique normal à $4,5 \pm 0,2$ milli-gamma % ;
- un scintigramme qui montre la forme de la thyroïde et la révèle un peu augmentée de volume : le poids trouvé d'après la surface projetée est de 43 grammes.

Ces résultats permettent alors de conclure à l'existence d'un goitre simple avide d'iode.

D'autre part :

- les 17 céstostéroïdes sont au même taux : 7,5 mg ;
- les F.S.H. sont supérieurs à 50 unités souris ;
- la chromatine sexuelle recherchée à nouveau est positive ;



Caryotype

— et surtout l'étude du caryotype (faite dans le laboratoire du Professeur Turpin) qui nous révèle l'existence chez cette malade d'une anomalie chromosomique : formule de 45 chromosomes avec un seul gonosome X, soit une formule chromosomique XO.

Ces examens confirment notre diagnostic de syndrome de Turner.

Étudiant les antécédents familiaux de notre malade nous ne relevons pas d'anomalie immédiate :

Le père a cinquante ans, il mesure 1,65 m, il est né de parents de taille normale, c'est un ancien tuberculeux, 11 de ses frères et sœurs sont décédés entre 13 et 18 ans d'affection pulmonaire non précisée.

Il n'existe pas de consanguinité avec la mère.

La mère a 46 ans et mesure 1,55 m, elle paraît en bonne santé, n'a pas de malformation apparente, elle a été réglée à l'âge de 15 ans.

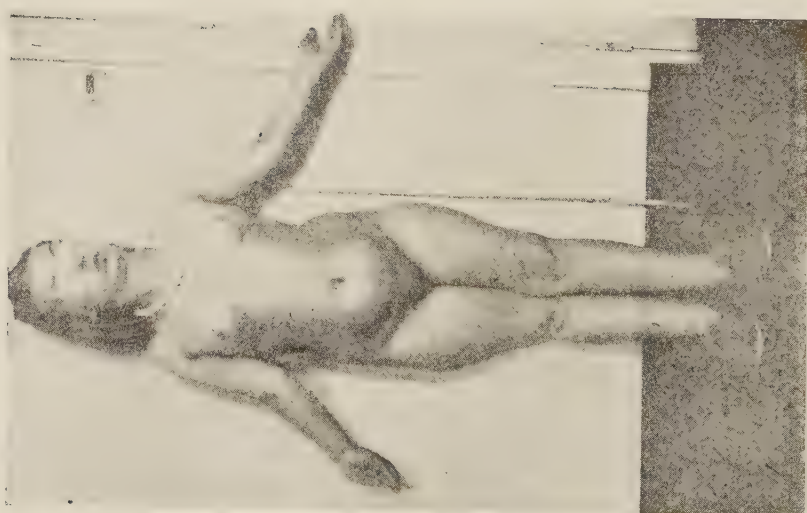
La malade a deux frères : 1 marié : 2 enfants.

1 de 15 ans : normal.

six sœurs : 3 mariées avec enfants.

3 autres normales.

Cependant nous notons avec intérêt qu'une cousine-germaine de la mère est décédée à 17 ans d'une cardiopathie congénitale, qu'elle mesurait 1,40 m et n'avait jamais été réglée.



EN RÉSUMÉ

Chez une jeune fille de 24 ans, le diagnostic de syndrome de Turner est facilement évoqué sur l'association de

- la petite taille (1,38 m),
- l'aménorrhée primaire avec absence de caractères sexuels secondaires,
- l'existence de malformations,
 - la plupart souvent rencontrées déjà dans le syndrome de Turner, exemple le cubitus valgus,
 - certains non décrites dans un tel syndrome : exemple l'hémangiome de trois vertèbres.

Ce diagnostic se trouve confirmé par les examens :

- 17 céstostéroïdes normaux,
- F.S.H. supérieurs à 50 unités souris,
- aspect laparoscopique du petit bassin,
- et surtout l'étude du caryotype révélant une anomalie chromosomique : présence de 45 chromosomes dont un seul gonosome X, alors que
 - la chromatine sexuelle nucléaire est positive.

En outre les examens révèlent la coexistence d'une anomalie peu commune que nous n'avons pas trouvée signalée dans le syndrome de Turner : anomalie thyroïdienne faite d'un goitre simple avide d'iode dont la preuve a été faite par

- un métabolisme nasal normal avec absence de signes cliniques de myxoedème,
- une épreuve de fixation de I^{131} avec test au thiocyanate et test à la triiodothyronine,
- la mesure du P.B.I.,
- le dosage de l'iode plasmatique,
- un scintigramme.

RAPPEL HISTORIQUE

Rappelons les grandes dates de l'individualisation et de la compréhension du syndrome de Turner.

La première étape est une étape clinique.

Morgani en 1749 rapporte quelques très belles observations de femmes petites, impubères, sans ovaires. De nombreuses observations sont publiées, après celles de Morgani, au début du XX^e siècle surtout par des auteurs Allemands, citons Kobylinski, Rossle-Wallart, Graber.

Turner, en 1938 réunit :

- la taille inférieure à la normale,
 - l'infantilisme sexuel,
 - certaines malformations telles : cubitus valgus, ptérygium colli,
- en un seul syndrome qui dès lors porte son nom.

La deuxième étape est une étape endocrinologique.

Grâce aux méthodes de dosage des gonadotrophines urinaires mises au point par Ascheim-Zondeck,

Varney, Kenyon d'une part, Albright d'autre part dosent les gonadotrophines urinaires chez les turnériennes et les trouvant élevées en déduisent que le Turner est dû à une insuffisance gonadique et non à une insuffisance hypophysaire comme on l'avait cru jusqu'alors.

La troisième étape est embryologique et génétique.

Par une série d'expériences capitales sur l'animal, Jost, Witschi, Raynaud et Frilley démontrent que si les gonades sont détruites avant la différenciation sexuelle, cette différenciation se fera toujours dans le sens féminin.

Barr et Bertram en 1949, Moore en 1953 pensent pouvoir déterminer le sexe réel des sujets d'après l'aspect différent de la chromatine sexuelle chez le mâle et chez la femelle (présence ou non d'un chromocentre).

Wilkins en 1944, après des constatations faites par laparotomie montre l'existence d'une « agénésie ovarienne » avec « stroma pur indifférencié ».

Polani et Hunter, appliquant les méthodes de Barr, trouvent qu'en dépit de leur apparence féminine, la plupart des turnériennes ont un sexe génétique masculin. D'où la création du nom plus vaste de « dysgénésie

gonadique », ne présument pas du sexe de l'individu, par lequel on remplace le terme d'agénésie ovarienne.

Depuis 1957, les travaux des généticiens ont fait un bond en avant grâce à l'étude directe des chromosomes.

Les travaux d'Elmholt-Ford et Jacobs-Lajtha en Amérique et en France ceux du Professeur Turpin, J. Lejeune et M. Gautier, apportent la preuve d'une atteinte chromosomique dans certains cas.

FORMES CLINIQUES

Qu'on nous permette encore de rappeler que le syndrome de Turner associe :

- une petite taille,
- des malformations,
- un impubérisme hypergonadotrophinurique,

et qu'il s'inscrit maintenant dans le cadre plus vaste des dysgénésies gonadiques dont il n'est qu'un aspect particulier.

Le syndrome de Turner est une maladie peu fréquente. Malheureusement aucune statistique, ni américaine, ni française ou autre, ne donne de pourcentage de répartition dans une population donnée.

Notons donc seulement que 270 cas environ ont été publiés dans la littérature mondiale.

Pour cette étude des aspects cliniques des dysgénésies gonadiques, nous nous sommes permis d'emprunter à l'étude très importante qu'en a faite G. Delzant et aux statistiques récentes qu'elle nous a apportées.

Nous reprendrons successivement les principaux éléments du syndrome de Turner dans sa forme typique complète.

1) La petite taille.

Oscille entre 1,30 m et 1,50 m chez des sujets d'âge adulte. L'étude de 650 sujets a retrouvé 211 sujets de taille inférieure à 1,50 m. Les poids de naissance serait inférieur à 2 500 g dans 72,8 % des cas. La courbe de croissance serait toujours un peu lente.

2) Les malformations.

L'association ptérygium et cubitus valgus est la plus fréquente d'après les statistiques de Wilkins :

- le ptérygium existerait dans 50 % des cas,
- le cubitus valgus dans 61,8 % des cas,
- leur association dans 27,1 % des cas.

G. Delzant donne les chiffres suivants :

- ptérygium dans 45,8 % des cas,
- cubitus dans 36,8 % des cas,
- leur association dans 27,1 % des cas.

Le ptérygium existerait seulement chez les sujets dont la taille est comprise entre 120 et 155 cm. Il n'a pas été retrouvé chez les sujets de grande taille.

— Les anomalies de la face et des extrémités sont ensuite les plus nombreuses, jointes aux malformations cutanées et thoraciques.

Les plus fréquentes seraient par ordre de fréquence :

- les malformations thoraciques (thorax en « bouclier »),
- les nævus,
- le palais en ogive,
- les malformations des orteils et des doigts,
- l'existence d'un épicanthus,
- la présence d'œdèmes congénitaux,
- le micrognatisme,
- les anomalies du faciès en particulier des oreilles,
- l'existence d'un strabisme ou d'anomalies oculaires.

— Les anomalies squelettiques :

Comptent les anomalies vertébrales telles que :

- spina bifida,
 - vertèbres supplémentaires, chondrodystrophies,
- et surtout l'ostéoporose retrouvée dans 25,2 % des cas, ainsi que le retard de soudure des cartilages de conjugaison.

— Les malformations viscérales sont multiples :

— les malformations rénales : rein unique, hydronéphrose, rein en fer à cheval, bassinets bifides, uretère double,

— les malformations cardio-vasculaires sont particulièrement fréquentes :

Wilkins en signale dans 50 % des cas.

Delzant dans 17,6 %.

Liarakos dans 25 % des cas environ.

De très nombreuses cardiopathies ont été signalées, retenons surtout :

— l'hypertension artérielle isolée,

— la coarctation de l'aorte (14,5 % des cas d'après Wilkins). On sait qu'elle est beaucoup plus fréquente chez le garçon et que dans tous les cas où elle existe et où la chromatine sexuelle a été recherchée, elle était négative.

3) L'impubérisme hypergonadotrophinurique.

C'est un signe constant et tout à fait caractéristique :

- l'aménorrhée est souvent le signe qui amène le malade à consulter,
- le second élément capital est l'absence de caractères sexuels secondaires :

- les seins sont absents, les mamelons petits, l'aréole très peu pigmentée,
- la pilosité axillaire est presque toujours complètement absente,
- la pilosité pubienne est faite de quelques poils clairsemés,
- la vulve présente une orientation verticale,
- les grandes lèvres sont normales,
- le clitoris a souvent une taille pratiquement normale pour une femme adulte,
- les petites lèvres sont hypoplasiques (leur développement dépend de la sécrétion œstrogénique),
- l'orifice vaginal, l'hymen, le vagin sont de type infantile,
- la laparoscopie révèle un très petit utérus dont le fond est à peu près gros comme le bout du petit doigt, se prolongeant latéralement par des bandelettes d'allure fibreuse à peine renflées à leur tiers externe ;

— l'élément caractéristique biologique est :

- l'augmentation du taux d'élimination des gonadotrophines urinaires. Ce signe doit toujours être exigé pour porter le diagnostic de dysgénésie gonadique. C'est lui qui fait la preuve de l'altération primitive de la gonade.

4) Psychisme : dans la forme typique un certain déficit mental a été assez souvent noté, tous les degrés pouvant être observés.

Rappelons maintenant quelques formes cliniques particulières de dysgénésies gonadiques.

Citons :

- les dysgénésies gonadiques sans nanisme.

Il s'agit de malades ayant une taille normale, l'aspect eunuchoidal de toute castration et chez lesquels aucune malformation n'est signalée.

Dans ces formes sans nanisme :

- 50 % ont une chromatine négative,
- 50 % ont une chromatine positive.

La formule chromosomique, quand elle a été recherchée, était normale (deux cas à chromatine négative avec formule XY). Dans 7 cas, l'examen histologique a montré un stroma indifférencié, dans le prélèvement gonadique effectué.

- Les formes sans malformations associées.

Aucune des dystrophies n'est constante et il existe des cas très rares où chez des sujets de petite taille, on note l'absence de toute dystrophie.

— Les dysgénésies gonadiques avec règles, développement mammaire sans élévation des F.S.H.

Pour pouvoir parler de tels cas, il faut d'abord avoir éliminé
les hémorragies non génitales,
les malades ayant reçu un traitement oestrogénique antérieur.

Cependant il en existe des cas indiscutables. Ces formes témoignent de l'existence dans la gonade dysgénétique de quelques follicules normaux (syndrome de Klotz) pouvant donner une sécrétion oestrogénique, mais qui s'épuisant vite ne permet le plus souvent que l'apparition de quelques règles irrégulières. Cette présence de quelques follicules explique également que l'on puisse observer un développement mammaire chez certains malades.

On explique certaines formes avec F.S.H. normales ou basses par le fait soit que l'hypophyse lasse d'envoyer des sollicitations qui restent sans réponse, s'épuise, soit par une action frénatrice suffisante de quelques follicules existant dans la gonade dysgénétique.

— Les formes avec signes de masculinisation.

Avec soit une hypertrophie clitoridienne, soit une hyperpilosité. Est-ce là la conséquence d'un traitement hormonal androgénique au cours de la grossesse ?

On pense qu'il s'agit dans la plupart des cas d'une sécrétion androgénique par la gonade dysgénétique.

— Rappelons le syndrome de Bonnevie-Ullrich.

Ce syndrome associe ptérygium colli, œdème néo-nataux des extrémités, anomalies de forme et de position de l'oreille externe, cutis laxa, Klippel Feil...

Or toutes ces malformations peuvent se rencontrer dans le Turner et de nombreux cas que l'on pensait être des syndromes de Bonnevie Ullrich se sont révélés être des syndromes de Turner à la puberté.

Maintenant on considère que la moitié des cas de status de Bonnevie Ullrich chez des sujets d'apparence féminine, comporte un trouble de la gonade déterminant un impubérisme et entre dans le cadre du syndrome de Turner.

L'autre moitié des cas ne s'accompagne pas de dysgénésie gonadique et conserve au syndrome de Bonnevie Ullrich son individualité.

Notre malade s'inscrit facilement dans le cadre de ces faits connus :

— Par sa petite taille :

elle a 24 ans et mesure 1,38 m.

— Par ses malformations :

— un cubitus valgus bilatéral important,

— l'existence de nombreux nævus,

— un rétrognathisme avec palais creux,

— une saillie sternale importante avec thorax bombant une syndactylie des 2^e et 3^e orteils de chaque pied,

- une amblyopie partielle,
- une érythrocyanose des extrémités plus marquée aux membres inférieurs,
- des anomalies squelettiques :
 - absence de soudure des cartilages de conjugaison des os longs,
 - persistance des épiphyses iliaques,
 - au niveau de D1, D8, D9, une raréfaction du tissu spongieux avec larges travées verticales renforcées, très évocatrice de l'existence d'hémangiome de ces trois vertèbres.

Par son impubérisme hypergonadotrophinurique, avec absence de caractères sexuels secondaires et F.S.H. élevées : supérieures à 50 U.S. 24 heures.

— Par ses antécédents familiaux :

une de ses cousines mesurant 1,40 m, n'ayant jamais été réglée, est décédée à l'âge de 17 ans d'une cardiopathie congénitale. Il ne semble pas trop téméraire de pouvoir supposer qu'elle ait pu être atteinte d'une dysgénésie gonadique.

Mais l'examen a mis en évidence chez notre malade d'autres faits assez peu communs :

— une anomalie thyroïdienne faite d'un goitre simple avide d'iode, dont nous n'avons pas noté qu'il en eut été signalé de semblable dans la littérature ;

— une chromatine sexuelle positive,

ce qui se rencontre seulement dans un cinquième des cas de Turner,

— alors que le caryotype nous montre une anomalie chromosomique avec seulement 45 chromosomes dont un seul chromosome sexuel X, soit une formule chromosomique XO.

PHYSIOPATHOGÉNIE

L'établissement de la physiopathogénie du syndrome de Turner et des dysgénésies gonadiques a grandement bénéficié de toutes les découvertes de ces dernières années dans le domaine de la détermination et différenciation sexuelle.

Aux certitudes apportées naguère par les embryologistes, s'ajoute la complexité des observations faites par les histologistes sur la chromatine nucléaire et sur la vision directe des chromosomes en mitose.

I — Physiopathologie de la dysgénésie gonadique.

A) Embryologie de la gonade.

Après une phase d'indifférenciation où elles sont identiques dans les deux sexes, les ébauches communes des différentes parties du système génital auront une évolution différente chez le mâle et chez la femelle.

Comment s'effectuent la détermination et la différenciation sexuelles ?

Dans les conditions normales on admet que :

Le sexe génétique est fixé dès la fécondation du fait de l'union de l'ovule porteur d'un seul hétérochromosome X avec un spermatozoïde pourvu soit d'un hétérochromosome X, soit d'un hétérochromosome Y.

L'œuf fécondé normal est génétiquement mâle si son appareillage chromosomique correspond à la formule XY et génétiquement femelle s'il correspond à la formule XX.

Dans les conditions normales, le sexe génétique détermine l'orientation de la gonade qui elle-même préside à la différenciation du tractus génital dans le sens mâle ou femelle, en accord avec le sexe génétique.

La gonade indifférenciée est constituée d'un cortex externe et d'une médulla interne.

Si l'individu est génétiquement mâle, on assiste au développement préférentiel de la médulla, et au développement préférentiel de la corticale si l'individu est génétiquement femelle.

Chez un individu entièrement normal, il y a donc concordance entre le « génotype » et le « phénotype ».

Le testicule fœtal a un rôle prédominant dans la différenciation du sexe chez les mammifères. Il tient sous sa dépendance, grâce à une sécrétion interne, la stabilisation des canaux de Wolff et la régression des canaux de Muller ; cette dernière action semble nécessiter une sécrétion plus importante que le maintien des canaux Wolfiens.

Cette sécrétion du testicule fœtal et son action ont été mises en évidence par des expériences connues :

- l'expérience du free-martinisme de Lillie en 1916,
- les expériences de Gallien,
- les expériences de Wolff et Berblinger,
- les expériences de Witschi,
- et surtout les travaux de Moore, Jost, Raynaud et Friley en 1947.

La nature de cette sécrétion interne a fait l'objet de nombreuses discussions. Ce serait une hormone identique aux hormones sexuelles de l'adulte pour les uns (Wolff), ce seraient des « inducteurs » spécifiques pour Witschi.

Les expériences de castration fœtale établissent que la différenciation sexuelle est autonome dans le sexe homogamétique et hormonalement conditionnée dans le sexe hétérogamétique (Dantchakoff) d'où la réalisation chez les mammifères castrés précocement d'un phénotype femelle sans égard pour le génotype. Si on castré suffisamment tôt un fœtus mâle dont les gonades étaient déjà identifiables, il présente ensuite un tractus génital d'aspect typiquement féminin, absolument comparable à celui d'un fœtus femelle castré à 21 jours.

Dans la différenciation de chacune des parties du tractus génital existent des stades critiques. Chez l'homme, l'activité testiculaire intervient tôt et dure peu de temps (50 à 60 jours après la fécondation). Si elle se trouve réduite, les organes génitaux externes prennent un type castré, c'est-à-dire féminin. Il en découle que dans les cas de Turner, il est facile de concevoir que le sujet puisse être chromosomiquement mâle ou femelle et que ses organes génitaux soient féminins.

Ainsi peut être réalisé un phénotype féminin chez un sujet de génotype masculin.

- Les expériences de Stoll sur l'embryon de poulet,
- les expériences de Wilson et Warkany chez la rate gestante,
- les expériences de Vannini chez la grenouille,

avaient montré que chez ces animaux les agressions (en dehors de la castration directe chez les animaux où elle est possible) pouvaient entraîner un virage du sexe gonadique.

Ces agressions peuvent être :

- les agents physiques (température extérieure),
- les carences vitaminiques (avitaminose A de la rate gestante),
- l'administration de certaines hormones,

et toujours la date à laquelle la gonade est soumise à une perturbation a une extrême importance.

Dans la race humaine on sait que cette perturbation doit avoir lieu avant la cinquième semaine, et que les causes peuvent être :

- un déséquilibre hormonal chez la mère (le diabète en particulier peut être incriminé) ;
- les infections virales interviendraient dans un nombre de cas assez important ;
- une exposition intempestive et exagérée aux rayons X ;
- certaines intoxications, par la quinine par exemple, souvent employée dans les tentatives d'avortement,
- les malformations utérines,
- les traumatismes de l'œuf encore dus à des manœuvres abortives.

B) Étude de la chromatine nucléaire.

En 1945, Barr et Bertram étudiant les noyaux des cellules nerveuses du chat puis les cellules de différents tissus de nombreuses autres espèces animales, observent une différence morphologique selon le sexe.

Appliquant ces travaux à la race humaine, en 1953, en collaboration avec Moore et Graham, Barr détermine le sexe des individus après étude de biopsie cutanée.

— Il compte le pourcentage de noyaux présentant un gros chromocentre situé contre la membrane nucléaire dans les cellules de l'épithélium cutané.

— Il trouve un chiffre inférieur à 5 % chez le mâle,
supérieur à 70 % chez la femelle.

— Il en déduit que sa méthode indique indirectement la constitution chromosomique sexuelle que l'on sait être XX chez la femelle et XY chez le mâle.

— Puisque les chromocentres donnent les réactions chimiques de l'acide desoxyribonucléique et que celui-ci est le constituant essentiel de la chromatine, la présence de chromocentres en plus ou moins grand nombre, correspond à une masse chromatiniennne plus ou moins importante.

— Barr donne le nom de :

Chromatine masculine à l'aspect qu'il rencontre chez le mâle (correspondant à un appareillage chromosomique XY).

Chromatine féminine à l'aspect qu'il rencontre chez la femelle (correspondant à un appareillage chromosomique XX).

L'application de sa méthode dans les dysgénésies gonadiques, révèle que 70 à 80 % des sujets de phénotype féminin suspects de dysgénésies gonadiques ont une chromatine sexuelle ressemblant à celle de sujets masculins.

En fait la méthode de Barr restant la plus employée, pour déterminer le sexe génétique, on préfère maintenant donner le nom de

— chromatine négative dans les aspects rencontrés habituellement chez l'homme,

— et de chromatine positive dans les aspects rencontrés habituellement chez la femme.

En effet, l'étude directe des chromosomes allait montrer que dans la pathologie endocrinienne, dans les dysgénésies gonadiques en particulier, il n'y a pas obligatoirement équivalence entre sexe chromatinien et sexe chromosomique.

C) Étude des chromosomes.

Depuis les travaux de Barr, on a souvent précisé le sexe génétique des turnériennes et l'on a constaté que le sexe génétique était masculin dans 80 % des cas. Cette constatation de la prédominance du sexe masculin n'avait donné lieu qu'à des hypothèses et nous allons voir maintenant comment l'étude directe des chromosomes allait pouvoir faire penser que souvent il n'y a pas de véritables inversions sexuelles, qu'il ne s'agit pas de mâles génotypiques mais plutôt d'individus présentant une anomalie chromosomique.

On a longtemps pensé que le nombre des chromosomes humains était de 48.

Ce n'est qu'en 1956 que Tjio et Levan affirmèrent que le nombre des chromosomes était de 46 chez l'homme. Tous les auteurs sont actuellement d'accord sur ce chiffre de 44 autosomes et de 2 gonosomes ou hétérochromosomes.

En 1956, Danon, Plott, Polani sont les premiers à envisager l'existence d'anomalies chromosomiques.

Après les travaux de Tjio, Ford, Levan, Hamerton, c'est au cours des années 58-59 qu'ont été publiées les plus nombreuses études de chromosomes humains.

Deux méthodes surtout sont actuellement employées :

La première est celle des Américains Elmholt, Ford, Jacobs, Lajtha qui consiste en une numération des chromosomes dans les cellules de la moelle sternale,

soit directement après blocage à la colchicine,

soit après culture pendant 24 à 48 heures.

La seconde est en France celle employée par M. Gautier et J. Lejeune dans le laboratoire de M. le Professeur Turpin. Étude des chromosomes en culture de tissus fibroblastiques avec l'aide d'artifices techniques dont deux sont essentiels : l'éclatement du noyau en mitose par un choc hypotonique et le séchage à l'air de la préparation. Le caryotype est réalisé par découpage de photographies agrandies. On apparie ensuite les différentes paires chromosomiques que l'on reconnaît par leur taille, puis par la place du centromère central ou plus ou moins distal. Deux groupes s'individualisent par leur centromère télacentrique, l'un est de grande taille, l'autre de petite taille. Enfin, parmi eux certaines paires possèdent de petits bras hétérochromatiques.

Le chromosome Y fait partie des petits télacentriques, son centromère est terminal.

L'identification exacte de la paire XX est plus arbitraire.

La classification des individus en XX et XY est devenue insuffisante, car elle ne tient pas compte de la possibilité « d'anomalies chromosomiques ».

En effet, l'absence de masse chromatiniennne implique la présence d'un seul X, sans que la présence d'un chromosome Y soit obligatoire, pouvant alors correspondre à la formule XO.

De même si la présence d'une masse chromatiniennne implique l'existence de 2 X, il peut exister un chromosome Y supplémentaire, exemple formule XXY, ou un chromosome X supplémentaire formule XXX.

On connaît maintenant quelques maladies avec un nombre de chromosomes anormal :

Les anomalies peuvent exister soit par excès, soit par défaut. Les anomalies par excès ont été trouvées dans :

- le mongolisme où existe un chromosome supplémentaire (47 chromosomes). Il s'agit d'un autosome télacentrique à bras hétérochromatique, que l'on désigne par Vh. La formule XX ou XY est conservée normale suivant le sexe (Lejeune, Gauthier, Turpin).

- le syndrome de Klinefelter (47 chromosomes) à chromatine positive. Il s'agit d'une aberration gonosomique. Il existe un gonosome X supplémentaire soit XXY (Jacobs, Strong) ;

- une observation de P. Jacobs (1959) sur l'existence d'une « super femelle » (47 chromosomes formule XXX) ;

- et une observation identique de Court Brown en 1959.

La seule anomalie par défaut actuellement connue est celle trouvée dans le syndrome de Turner (45 chromosomes ; un seul gonosome X).

En 1959, Ford, Jones, Polani, Almeida, Briggs publient une observation de Turner avec 45 chromosomes, soit la formule chromosomique XO.

Fracarro et coll. publient ensuite deux cas de syndrome de Turner avec 45 chromosomes.

Stewart en publie un cas.

Jacobs et Keay en publient 4 cas.

Dans tous ces cas la chromatine sexuelle était négative.

G. Delzant en juillet 1960 publie deux autres cas de Turner avec formule chromosomique XO et chromatine sexuelle négative et un cas de Turner avec formule chromosomique XO et chromatine sexuelle positive, laissé d'ailleurs sans interprétation.

C'est également le cas de notre malade qui a une chromatine sexuelle positive avec une formule chromosomique XO.

Rapportant objectivement les faits, nous rappelons que l'étude de la chromatine nucléaire de notre malade a été faite dans trois laboratoires différents et trouvée positive à ces trois examens. Notons toutefois que de l'avis même de ceux qui pratiquent cette recherche, la détermination du sexe chromatinien est soumise à des erreurs, et il a été admis jusqu'à

présent que lorsqu'il y avait différence entre sexe chromosomique et sexe chromatinien, c'est que la détermination de ce dernier était douteuse.

Il est donc permis de supposer que si une étude chromosomique avait pu être faite, de nombreux cas de Turner publiés jusqu'à maintenant se seraient révélés dus à des anomalies chromosomiques et n'être en fait ni des mâles ni des femelles génotypiques si leur caryotype avait été XO.

Il n'en reste pas moins que dans le syndrome de Turner, 3 formules chromosomiques se partagent les cas : 2 sont normales XY et XX ; 1 seule est aberrante XO.

Nous voyons donc que sur 13 cas publiés où l'étude chromosomique a été faite, ont été trouvés :

12 cas à chromatine négative avec formule XO,

1 cas à chromatine positive avec également formule XO.

C'est également le cas de notre malade.

Ceci nous montre que si les travaux des généticiens ont fait un bond en avant énorme, tout est loin d'être très clair, et que les travaux ultérieurs ont encore beaucoup à nous apporter.

Quel est le mécanisme de ces anomalies ?

Non disjonction d'une paire chromosomique au cours de la méiose ?

Anomalies par translocation chromosomique ?

Nous citerons ici la conclusion qu'en fait M. Gautier dans les journées pédiatriques 1960, « les anomalies chromosomiques actuellement connues semblent relever de deux mécanismes : non disjonction au cours de la méiose ou translocation. L'association de ces deux aberrations prouve la possibilité d'accumulation de ces accidents chez un même individu. L'absence de traduction clinique de certaines translocations pose le problème d'un polymorphisme chromosomique possible de l'espèce humaine ».

D — La dysgénésie gonadique existant, la pathogénie de l'élément biologique qui la caractérise semble s'expliquer simplement.

Physiologiquement, il y a interaction hypophyse-ovaire ou testicule. A la puberté l'hypophyse sécrète ses gonadostimulines qui vont stimuler la sécrétion de la gonade. La gonade normale répond en sécrétant des hormones sexuelles qui à leur tour bloquent la sécrétion des gonadostimulines hypophysaires.

Dans le cas de dysgénésies gonadiques, la gonade, ne donnant pas de réponse œstrogénique, ne bloque pas l'hypophyse. Le taux des gonadostimulines s'élève donc au-dessus du chiffre normal. Les gonadotrophines contiennent de façon prédominante de la F.S.H. Les F.S.H. dosées en unités souris par jour oscillent entre 50 et 600 dans les dysgénésies gonadiques.

On considère en général qu'il y a élévation du taux des F.S.H. au-dessus de 25 unités souris.

II — Si, comme nous venons de le voir, la connaissance de la pathogénie de la dysgénésie gonadique a fait de grands progrès, par contre la pathogénie de la petite taille reste très obscure, et nous n'avons pas dépassé le stade des hypothèses.

Après les théories hormonales mettant en cause, soit une anomalie de la fonction hypophysaire, soit une anomalie de la fonction surrénale, la théorie nerveuse a été également abandonnée pour céder plus récemment la place à la théorie dystrophique. Cette dernière incrimine une altération anatomique ou fonctionnelle du cartilage de conjugaison.

Là encore il n'a rien pu être démontré et les traitements sont restés pratiquement inefficaces, mais on espère beaucoup actuellement des résultats que pourraient donner un traitement par la somathormone humaine.

III — Physiopathologie des signes associés.

Nous ne sommes pas éclairés davantage sur la pathogénie des malformations.

Nous rappellerons toutefois l'hypothèse très séduisante émise par Hoffenberg et Jackson en 1957. Les auteurs proposent une théorie gonadique selon laquelle les trois éléments du syndrome de Turner correspondraient à trois génies I.S.A. localisés sur le même chromosome et dont la mutation entraînerait :

pour le gène I : infantilisme sexuel,

pour le gène S : l'absence de développement statural d'où la petite taille,

pour le gène A : l'existence de malformations congénitales.

La première place reviendrait au gène I responsable de l'infantilisme sexuel qui témoigne de la dysgénésie gonadique elle-même. L'association S + I se traduirait par une dysgénésie gonadique avec petite taille, la transmission des trois facteurs serait la cause du syndrome de Turner proprement dit.

DIAGNOSTIC

Diagnostic positif.

Dans la forme complète.

Avant l'âge de la puberté, le diagnostic clinique peut être fait sur :

- la petite taille et le poids inférieur à la normale à la naissance ; puis le léger retard de croissance staturo-pondéral ;
- les malformations typiques : ptérygium, cubitus valgus ;
- la laparoscopie a cédé le pas au sexe chromatinien ;
 - une chromatine négative chez un sujet de phénotype féminin donnant la certitude d'un syndrome de Turner (80 %) complétée par caryotype XO ou XY ;
 - une chromatine positive laissant l'incertitude.

Après l'âge de la puberté, rappelons que le diagnostic est évoqué sur l'association de

- la petite taille ;
- l'absence de caractères sexuels secondaires avec aménorrhée ;
- l'existence de malformations typiques :
 - ptérygium, cubitus valgus,

et confirmé par :

- le dosage des F.S.H. qui sont supérieurs à 50 U.S. ;
- l'aspect laparoscopique ;
- l'étude de la chromatine nucléaire complétée par l'étude du

caryotype qui peuvent donner les résultats suivants :

- chromatine négative (80 %) des cas = certitude de Turner ;
- chromatine négative avec caryotype XY = Turner sans aberration chromosomique ;
- chromatine négative avec caryotype XO = Turner avec aberration chromosomique ;
- chromatine positive (rare : 20 % des cas) avec caryotype normal ;
- chromatine positive avec aberration chromosomique XO non expliqué.

Diagnostic différentiel.

Nous avons vu les éléments du syndrome de Bonnevie Ulrich, c'est lui qui sera le plus discuté avec le syndrome de Turner avant la puberté.

Dans les formes sans malformations typiques :

On peut évoquer :

— l'insuffisance hypophysaire. En fait le nanisme hypophysaire est bien différent de la petite taille rencontrée dans le syndrome de Turner.

Après la puberté, les 17 cétostéroïdes sont bas,

— l'insuffisance thyroïdienne qui peut être suggérée par le retard de soudure des cartilages de conjugaison. En fait les signes cliniques (pilosité, constipation, apathie et lenteur intellectuelle) d'insuffisance thyroïdienne ne sont pas retrouvés. Le métabolisme de base est normal.

Nous ne reviendrons pas sur le problème que posent les formes avec règles, avec F.S.H. normales ou basses, avec développement mammaire ou avec signes de masculinisation dont nous avons déjà parlé.

Dans tous les cas la discussion sera assez facilement tranchée lorsqu'auront été faits les *examens essentiels* que nous savons maintenant être :

- le dosage des F.S.H. ;
- la laparoscopie ;
- l'étude de la chromatine sexuelle nucléaire ;
- l'étude du caryotype.

TRAITEMENT

Dans ce dernier chapitre, nous verrons ce que les malades peuvent attendre des thérapeutiques qui leur sont offertes.

De toute façon, le traitement conservera le phénotype féminin du sujet, quel que soit son génotype.

Si les données génétiques actuelles nous montrent que dans certains cas, il ne s'agit pas d'une atteinte avant la 5^e semaine d'un sujet chromosomiquement normal, il nous paraît cependant raisonnable de pouvoir adopter une attitude préventive :

Au cours de la grossesse (avant la 5^e semaine surtout), en évitant chez la gestante :

- les déséquilibres hormonaux,
- l'exposition aux rayons X,
- les intoxications,
- les traumatismes de l'œuf,

et même plus tôt :

en essayant d'éviter l'union de deux familles tarées et la consanguinité.

Le traitement proprement dit associe :

- le traitement chirurgical et orthopédique de certaines malformations, celui des malformations cardiaques en particulier. D'autres interventions auront un but, soit uniquement esthétique, soit utilitaire également (brides aponévrotiques, malformations des mains et des pieds...),
- mais surtout le traitement médical hormonal.

Ce ne sera jamais qu'une thérapeutique substitutive, mais elle devra être instituée dans tous les cas où le diagnostic de Turner est posé.

La malade devra être bien avertie que ce traitement doit être suivi très régulièrement sous peine de voir cesser les effets qu'elle en aura obtenu.

Le traitement sera entrepris à l'âge où s'installe normalement la puberté, entre 12 et 14 ans.

On associe les œstrogènes et les progestatifs, ces derniers n'ayant pas pour but de provoquer une nidation, mais parce qu'il ne faut jamais prescrire des œstrogènes seuls en raison des risques d'hémorragie utérine grave qu'un tel traitement pourrait provoquer.

Cette thérapeutique peut être conduite de la façon suivante :

1^{re} semaine : stilbœstrol 1 mg par jour

2^e semaine : » »

3^e semaine : » »

+ anhydroxyprogestérone 10 à 30 mg par jour.

4^e semaine : rien.

Les résultats sont constants et fort appréciables. En ce qui concerne l'aménorrhée, création d'un cycle artificiel :

Les menstrues surviennent les 2^e et 3^e jours après l'arrêt du traitement. On reprendra le traitement dès l'arrêt des règles.

Il faut quelquefois attendre plusieurs mois entre l'institution de cette thérapeutique régulière et l'apparition des premières règles.

La malade doit être prévenue que de toute façon sa stérilité reste définitive et qu'elle ne doit pas se leurrer de l'espoir d'avoir des enfants.

En ce qui concerne les signes d'impubérisme :

Les glandes mammaires se développent, l'aréole et le mamelon augmentent et se pigmentent. Un incident du traitement a été souvent noté : le mamelon peut devenir hyperkératosique, hyperpigmenté et même prendre une teinte « ébène ».

Les organes génitaux surtout sont le siège de modifications importantes :

la taille de la vulve, des petites lèvres et du vagin augmente, l'utérus se développe, les frottis vaginaux deviennent normaux, on voit s'installer un cycle régulier. La pilosité pubienne n'est que légèrement modifiée, la modification de la pilosité axillaire est un peu plus spectaculaire. La morphologie générale s'améliore, l'allure féminine s'accroît, les F.S.H. retombent à un chiffre normal.

En ce qui concerne les modifications de la taille du sujet, il ne faut pas espérer beaucoup. Tout au plus a-t-on noté, malgré l'absence de soudure des cartilages de conjugaison, une augmentation variant de 1 à 3 cm. Nous avons vu en effet que l'on doit considérer cette petite taille comme une malformation parmi les autres.

Mais surtout on rend le plus grand service à la malade par la modification du psychisme et du comportement qu'entraînent le développement des organes génitaux et l'installation d'un cycle menstruel. La malade sait qu'elle gardera une stérilité définitive, mais malgré sa petite taille, elle se sent devenue une « femme comme les autres », sa personnalité féminine s'épanouit, elle s'intègre beaucoup mieux au cadre familial et social dans lequel elle évolue.

Notre malade a reçu depuis trois mois un traitement conduit comme nous l'avons indiqué plus haut.

Voici les modifications que nous avons pu noter :

le développement mammaire est très appréciable,
apparition d'un nodule glandulaire central,
développement de l'aréole et pigmentation de l'aréole et du mamelon
qui sont de teinte jaune chamois,
la pilosité axillaire et pubienne est inchangée.

Fait très notable, on constate une amélioration très marquée de l'érythrocyanose des extrémités.

La tension artérielle est à 14/6.

La taille est inchangée.

Après deux mois de traitement, nous n'avions pas encore obtenu de cycle artificiel, mais la malade accusait une sensation de pesanteur pelvienne intermittente avec impression de picotements, et de nombreuses bouffées de chaleur survenant vers les 9^e et 10^e jours.

Après trois mois de traitement, la malade a présenté un écoulement menstruel de moyenne abondance, non douloureux, ayant duré quatre jours. La malade est très heureuse des résultats obtenus se résumant donc à :

- un développement mammaire,
- une amélioration des troubles circulatoires,

et un premier écoulement menstruel survenu trois mois après l'installation du traitement.

CONCLUSIONS

Nous avons rapporté une observation dont l'intérêt particulier réside en la coexistence, chez une jeune fille de 24 ans, d'un syndrome de Turner d'une part, et d'une anomalie thyroïdienne avec trouble de l'hormono-synthèse bien compensé d'autre part.

Le diagnostic de syndrome de Turner a été posé sur l'association de la petite taille, l'aménorrhée primaire avec absence de caractères sexuels secondaires, le taux des F.S.H. supérieur à 50 U.S., l'aspect laparoscopique typique du petit bassin et l'existence de nombreuses malformations souvent décrites dans le syndrome de Turner.

Les examens pratiqués chez cette malade ont révélé l'existence d'anomalies osseuses peu communes telles que : une lacune temporale droite, une lacune du corps de l'axis, un hémangiome de trois vertèbres dorsales. L'étude du caryotype a montré l'existence d'une anomalie chromosomique : présence de 45 chromosomes avec formule XO.

L'anomalie thyroïdienne associée a retenu principalement notre attention car elle n'entre pas dans le cadre des malformations connues du syndrome de Turner : cette anomalie consiste en un goitre simple, avide d'iode dont la preuve a été faite par un métabolisme de base normal avec absence de signes cliniques de myxœdème, une épreuve de fixation d'I 131 avec test au thiocyanate et test à la triiodothyronine, la mesure du P.B.I., le dosage de l'iode plasmatique, un scintigramme.

A propos de cette observation, nous avons rappelé les grandes dates de l'individualisation du syndrome de Turner et ses différentes étapes clinique, endocrinologique, embryologique et génétique actuelle, et comment l'on est passé de la notion d'« agénésie ovarienne » au cadre plus vaste des « dysgénésies gonadiques ».

Puis nous avons repris les différents éléments du syndrome de Turner, les nombreuses malformations connues et leur fréquence et noté quelques formes cliniques particulières. Nous rappelons encore les faits mis en évidence chez notre malade, anomalie thyroïdienne, anomalie chromosomique.

Nous avons insisté sur la physiopathologie des dysgénésies gonadiques qui a grandement bénéficié des découvertes génétiques récentes et montré que l'étude directe des chromosomes ouvre le chapitre nouveau des maladies par « aberration chromosomique » dans lesquelles s'inscrivent certains syndromes de Turner.

Puis nous avons revu les éléments du diagnostic positif, discuté quelques problèmes différentiels et souligné l'importance des examens complémentaires essentiels que sont : le dosage des F.S.H., la laparoscopie, l'étude de la chromatine nucléaire et du caryotype.

Enfin, nous avons montré que le traitement hormonal substitutif et continu associant œstrogènes et progestatifs, a surtout un intérêt important par l'amélioration du psychisme qu'il entraîne en provoquant l'apparition des signes sexuels secondaires et en créant un cycle artificiel.

Vu, le Doyen :

L. BINET

Vu, le Président :

Julien MARIE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

Syndrome de TURNER. Cf. Thèse Delzant, G. (juillet 1960).

Mise à jour établie à partir du 1-1-1960.

- BECK, H. et BERTHAUX P. — Intersexualités : aspects pathogéniques et cliniques. — Sem. Hôp., Paris, 4 janv. 1960, **36**, n° 1, 14-19 (Biblio.).
- BECK, H., BERTHAUX, P. et VIGNALOU, J. — Agénésie gonadique avec sexe chromatinien mâle sans nanisme, découverte à l'âge de 70 ans. — Sem. Hôp. Paris, 4 janv. 1960, **36**, n° 1, 19-23 (Bibliogr.).
- BECK, H. — Dysmorphies sexuelles. — Encycl. Méd.-Chir., Glandes-Nutrition, fasc. 10 030 A10, 4-1960.
- BLATTNER, R.J. — La féminisation testiculaire et l'achromatopsie. — J. of Ped., mars 1960, **56**, n° 3, 425-427 (Bibliogr.).
- BONATI, B., PAMPARI, D., VECCHI, G.P. et FORNACIARI, P. — Le syndrome de Klinefelter et Turner. Relation de cas. — Minerva med., 24 fév. 1960, **51**, n° 16, 679-693, 18 fig. (Import. Bibliogr.).
- CARLETTI, B. et KEHYAYAN, E. — Cas de nanisme avec dysgénésie gonadienne. — Minerva ped., 24 mars 1960, **12**, n° 12, 329-332, 2 fig. (Bibliogr.) (résumé franç.).
- CHOKAS, W.V. — Dysgénésie sexuelle, spondylite rhumatismale, hypertension et anomalies congénitales multiples. — Am. J. Med., juin 1960, n° 6, 963-968 (Bibliogr.).
- CONCA, G. et KEHYAYAN, E. — À propos d'un cas de syndrome de Turner. — Minerva ped., 6 oct. 1960, **12**, n° 40, 1 187-1 190 (Bibliogr.) (résumé franç.).
- DAVIDSON, L. et HEATH, D. — La dysgénésie sexuelle associée à un cœur pulmonaire. — Circulation, mars 1960, **21**, n° 3, 419-423 (Bibliogr.).
- DEBRAY, P. — Valeur du sexe génétique chez l'homme. — Encycl. méd. Chir., Pédiatrie 2^e enfance, fasc. 26 070, 11-1960.
- DENGLER, K. — Contribution à la psychoendocrinologie du syndrome de Klinefelter. — Arch. f. Psychiat., 1960, **200**, n° 6, 626-638 (Bibliogr.).
- FERGUSON-SMITH, M.A., JOHNSTON, A.W. et WEINBERG, A.N. — Le complément des chromosomes dans l'hermaphrodisme vrai. — Lancet, 16 juil 1960, **2**, n° 7 142, 126-128, 2 tabl., 2 fig. (Bibliogr.).
- FERREIRA da COSTA, V. — Phénogénèse des caractères sexuels. — Gynéc. prat. 1960, **11**, n° 11, 29-49 (Bibliogr.).

- GRAILLY, R. (de), LEURET, J.-P. et RIVIÈRE, J.** — Le syndrome de Turner et ses variantes. — Sem. Hôp. Paris, 4-12 août 1960, **36**, n° 36-37, 2 124-2 126.
- KIRKPATRICK, M.R.** — Syndrome de Turner avec sécrétions buccales à chromatine négative et ovaires fonctionnant. — Proc. Roy. Soc. Méd., mars 1960, **53**, n° 3, 220-221.
- KLOTZ, H.P.** — Ovaires non fonctionnels infantilisme génital et type négatif et chromatine. — J. of Clin. Endocr., fév. 1960, **20**, n° 2, 327-329.
- KOSENOW, W.** — Le syndrome d'Ulrich-Turner du point de vue actuel. — Münch. med. Wschr., 1^{er} janv. 1960, **102**, n° 1, 24-27 (résumé franç.).
- KUSUNOKI, T., KODAMA, M. et MATSUNAGA, T.** — Agonadisme. — Urologia internat. 1960, **10**, n° 1-2, 75-84, 7 fig. (Bibliogr.) (résumé franç.).
- SCHWARZ, K. et SCHMIDT-ELMENDORFF, H.** — L'influence de l'œstradiol sur les 17-hydroxycorticostéroïdes libres du plasma dans la ménopause et dans le syndrome de Turner. — Klin. Wschr., 1^{er} fév. 1960, **38**, n° 3, 139 (Bibliogr.).

Sexe chromatinien dans les dysgénésies gonadiques

- AMARAL FERREIRA, C. (de)** — Les chromosomes dans l'espèce humaine. — An. brasil. Gin., mars 1960, **25**, n° 3, 149-152 (Bibliogr.).
- BARRIO CUADRILLERO,** — La chromatine sexuelle et les états d'intersexualité. — Rev. clin. espan., 29 fév. 1960, **76**, n° 4, 228-235, 2 tabl. (Bibliogr.) (résumé franç.).
- BONATI, B., MARRAMA, P. et LAPICCIRELLA, R.** — Sexe chromatinique, patrimoine chromosomique et sexe génétique. — Minerva med., 29 sept. 1960, **51**, n° 78, 3 235-3 246, 15 fig. (Bibliogr.).
- BOOK, J.A. et SANTESSON, B.** — Malformation chez l'homme associée à une triploïdie (69 chromosomes). — Lancet, 16 avr. 1960, **1**, n° 7 129, 858-859, 2 fig.
- BURGOLD, H. et SPREER, F.** — L'appréciation des structures nucléaires hétérochromatiques des granulocytes dans la détermination morphologique et hématologique du sexe. — Klin. Wschr., 15 mai 1960, n° 10, 465-474, 9 fig. (Bibliogr.).
- CARSNER, R.L. et RENNELS, E.C.** — Siège primaire de l'action des gènes dans le lobe antérieur de l'hypophyse des souris naines. — Science, 18 mars 1960, **131**, n° 3 403, 829 (Bibliogr.).
- CHILDS, B.** — Génétique et métabolisme. — Pédiatrics, avr. 1960, **25**, n° 4, 565-571, 3 tabl., 3 fig. (Bibliogr.).

- CLAYTON, G.W., SMITH, J.D. et ROSENBERG, H.S.** — Familial true hermaphroditism in pre- and postpuberal genetic females. Hormonal and morphologie studies. — *J. clin. Endocr.*, 1958, **18**, 1 349-1 358.
- COWIE, V., COPPEN, A. et NORMAN, P.** — Sexe nucléaire et constitution corporelle dans la schizophrénie. — *Brit. Med. J.*, 6 août 1960, n° 5 196, 431-433 (Bibliogr.).
- FERGUSON-SMITH, M.A.** — La cytogénétique chez l'homme. — *Arch. of Int. Med.*, avr. 1960, **105**, n° 4, 627-639 (Imp. Bibliogr.).
- FERGUSON-SMITH, M.A. et JOHNSTON, A.W.** — Anomalies chromosomiques dans certaines maladies de l'homme. — *Ann. of Int. Med.*, août 1960, **53**, n° 2, 359-371 (Bibliogr.).
- GAYRAL, L., BARRAUD, M. (Mlle), CARRIE, J. et CANDEBAT, L.** — Pseudo hermaphroditisme mâle à type de testicule féminisant. 11 cas. Étude hormonale, psychologique et génétique. — *Ann. méd.-psychol.*, mars 1960, **118**, n° 3, 579.
- GEDDA, L.** — La révision moderne du concept de constitution. — *Minerva méd.*, 28 avr. 1960, **51**, n° 34, 1 548-1 549.
- GIORDANO, A.** — Pathologie et génétique humaine. — *Minerva méd.*, 28 avr. 1960, **51**, n° 34, 1 546-1 547.
- GORDON, R.R., O'GORMAN, F.J.P., DEWHURST, C.J. et BLANK, C.E.** — Nombre des chromosomes chez un hermaphrodite présentant quelques traits du syndrome de Klinefelter. — *Lancet*, 1^{er} oct. 1960, **2**, n° 7 153, 736-738, 4 fig. (Bibliogr.).
- GRUMBACH, M.M., VAN WYK, J.J. et WILKINS, L.** — Chromosomal sex in gonadal dysgenesis (ovarian agenesis) : relationship to male pseudohermaphroditism and theories of human sex differentiation. — *J. clin. Endocr.*, 1955, **15**, 1 161-1 193.
- HARNDEN, D.G.** — Anomalies de la constitution chromosomique et défauts du développement sexuel. — *Proc. Soc. Méd.*, juil. 1960, **53**, n° 7, 493-494 (Bibliogr.).
- JACOBS, P.A. et coll.** — Anomalies du chromosome X chez des femmes. — *Lancet*, 4 juin 1960, n° 7 136, 1 213-1 216 (Bibliogr.).
- KLEIN, D.** — L'importance de la génétique humaine en médecine. — *Méd. Hyg.*, 10 avr. 1960, **18**, n° 460, 253-255.
- KLOTZ, H.P. et BYDLOWSKI, R.** — Contribution à l'étude du syndrome de Klinefelter constitutionnel et de ses frontières. — *Sem. Hôp. Paris*, 18 fév. 1960, **36**, n° 8-2, 506/SP.126-515/SP.135, 16 fig. (Bibliogr.).
- KONIG, P.A.** — Problèmes génétiques, endocrinologiques et psychosexuels dans la féminisation testiculaire. — *Geburtsh. Frauenh.*, fév. 1960, n° 2, 166-180, 8 fig., 7 tabl. (Bibliogr.).
- KOSENOW, W.** — Nouveaux résultats de la recherche sur le chromosome et son importance pour la pathologie clinique. — *Arch. f. Kinderh.*, 1960, **162**, n° 3, 219-251, 12 fig., 1 tabl. (Import. Bibliogr.) (résumé franç.).
- KREPLER, P.** — Revue de la pathologie de la différenciation embryonnaire du sexe. — *Wien. Klin. Wschr.*, 22 janv. 1960, n° 3, 47-51 (Bibliogr.).

- LEDERBERG, J.** — Un coup d'œil sur le génétique. — *Science*, 29 janv. 1960, **131**, n° 3 396, 269-276 (Bibliogr.).
- LEHMANN, O. et FORSSMAN, H.** — Syndrome de Klinefelter et mongolisme chez un même sujet. — *Acta pæd.*, juil. 1960, **49**, n° 4 (II), 536-539, 3 fig. (Bibliogr.).
- LENZ, W.** — Troubles de la différenciation sexuelle embryonnaire d'origine génétique. — *Deutsche med. Wschr.*, 12 févr. 1960, n° 7, 268-271-274, 2 fig. (Bibliogr.).
- LEURET, J.-Ph. et RIVIÈRE, J.** — Gonades, Masses chromatinienne et formule chromosomique. — *Presse Médicale*, 5 nov. 1960 (1 825-1 827).
- LUERS, T.** — Le comportement numérique des éléments nucléaires spécifiques du sexe dans la segmentation haute hérédito-constitutionnelle des noyaux neutrophiles d'Undritz. — *Schweiz. med. Wschr.*, 5 mars 1960, **90**, n° 10, 246-248 (Bibliogr.) (texte allemand).
- MAINX, F.** — Les anomalies chromosomiques en tant que cause de malformation. — *Wien. klin. Wschr.*, 26 août 1960, **72**, n° 34-35, 600-603 (Bibliogr.).
- MARQUARDT, H.** — Nouveaux résultats dans la recherche sur les mutations chez les mammifères. — *Deutsche med. Wschr.*, 29 janv. 1960, n° 5, 197-198, 1 tabl. (Bibliogr.).
- MARQUES de ASSIS., EPPS, D.R. et BOTTURA, C.** — La constitution chromosomique et le sexe nucléaire d'un hermaphrodite vrai. — *Lancet*, 16 juil. 1960, **2**, n° 7 142, 129-130, 4 fig. (Bibliogr.).
- MORSIER, G. (de)** — Jean-Antoine COLLADON et la découverte de la loi de l'hybridation en 1821. — *Rev. méd. Suisse rom.*, janv. 1960, **80**, n° 1, 62-64.
- MOSIER, H.D., SCOTT, L.W. et DINGMAN, H.F.** — Déviation sexuelle dans le syndrome de Klinefelter. — *J. of Ped.*, sept. 1960, **57**, n° 3, 479-483 (Bibliogr.).
- MOSIER, H.D., SCOTT, L.W. et COTTER, L.H.** — The Frequency of the positive sex chromatin pattern in males with mental deficiency. — *Pediatrics*, 1960, **25**, 291.
- NETTER, A. et coll.** — Dysgénésie gonadique avec chromosomes XY. Premier cas. — *B.M. Soc. méd. Hôp. Paris*, 19-26 fév. 1960, **76**, n° 7-8, 275-277.
- NOVAK, J.** — Nature et importance clinique de la chromatine sexuelle. — *Wien. klin. Wschr.*, 19 fév. 1960, **72**, n° 7, 118-119 (Bibliogr.).
- OLMSTEAD, E.G., PFEIFFER, E.W. et HILL, A.** — L'intersexualité des fillettes mentalement retardées par l'étude du sexe chromatinien. — *Am. J. Méd. Sc.*, sept. 1960, **240**, n° 1 061, 308-310 (Bibliogr.).
- ROBINSON, A.** — Nomenclature des chromosomes humains mitotiques. — *J.A.M.A.*, 10 sept. 1960, **174**, n° 2, 159-161.
- SANDBERG, A.A., CROSSWHITE, L.H. et GORDY, E.** — Trisomie dans un énorme chromosome. — *J.A.M.A.*, 17 sept. 1960, **174**, n° 3, 221-225 (Bibliogr.).

- SCHULTZE, K.W.** — La détermination du sexe dans les fœtus abortifs. — *Deutsche med. Wschr.*, 18 mars 1960, n° 12, 485-486 (Bibliogr.).
- SIMMONS, R.T., GRAYDON, J.J., JAKOBOWICZ, R. et DOIG, R.K.** — Étude génétique des groupes sanguins, dans une revue des maladies affectant les jumeaux monozygotes et dizygotes. — *Méd. J. Australia*, 13 août 1960, 2, n° 7, 246-249, 3 tabl. (Bibliogr.).
- SMITH, D.W., PATAU, K., THERMAN, E. et INHORN, S.L.** — Une nouvelle trisomie chromosomique : anomalies congénitales multiples dues à un chromosome supplémentaire. — *J. of Ped.*, sept. 1960, 57, n° 3, 338-345 (Bibliogr.).
- SPREER, F. et BURGOLD, H.** — L'importance de la chromatine sexuelle dans le diagnostic du sexe par la morphologie du noyau cellulaire avec considération particulière des capsules hétéro-chromatiques du noyau interne des leucocytes. — *Klin. Wschr.*, 15 mars 1960, n° 6, 283-287, 2 fig. (Import. bibliogr.).
- TEN BERGE, B.S.** — Hermaphroditisme vrai avec type chromatique féminin. Mariage entre partenaires du même sexe. — *Gynæcologia*, fév. 1960, 149, n° 2, 112-118, 8 fig. (Résumé franç.).
- TRICOMI, V., SERR, D. et SOLISH, G.** — La proportion relative entre les embryons mâles et femelles telle qu'elle ressort de l'étude de la chromatine sexuelle. — *Am. J. Obst. Gyn.*, mars 1960, 79, n° 3, 504-509 (Bibliogr.).
- WITSCHI, E.** — Génétique et physiologie de la différenciation du sexe. — *Arch. anat. micr. morphol. expér.*, 1950, 39, 215-246.
- WITSCHI, E., NELSON, W.O. et SEGAL, S.J.** — Genetic, developmental and hormonal aspects of gonadal dysgenesis and sex inversion in man. — *J. clin. Endocr.*, 1957, 17, 737-753.
- X.** — Un siècle de génétique (1865-1960). Conférence du Professeur R. Matthey (Lausanne). — *Méd. et Hyg.*, 10 avr. 1960, 18, n° 460, 264.
- YI-YUNG HSIA, D.** — Progrès récents dans le dépistage biochimique des porteurs hétérozygotes dans les maladies héréditaires. — *Metabolism*, avr. 1960, 9, n° 4, 301-315, 2 fig. 4 tabl. (Bibliogr.).
- YI-YUNG HSIA, D.** — Progrès en médecine : la génétique médicale (à suivre). — *New England J. Med.*, 9 juin 1960, 262, n° 23, 1 172-1 178 (Bibliogr.).
- YI-YUNG HSIA, D.** — Progrès en médecine : la génétique médicale (à suivre). — *New England J. Med.*, 16 juin 1960, 262, n° 24, 1 222-1 227 (Bibliogr.).
- YI-YUNG HSIA, D.** — Progrès en médecine : la génétique médicale (à suivre). — *New England J. Med.*, 23 juin 1960, 262, n° 25, 1 273-1 278 (Bibliogr.).
- YI-YUNG HSIA, D.** — Progrès en médecine : la génétique médicale (suite). — *New England J. Med.*, 30 juin 1960, 262, n° 26, 1 318-1 323, 2 tabl. (Bibliogr.).

IMPRIMERIE BAYEUSAINÉ, RUE ROYALE

1961
